

Joanna Dobrzańska, Joanna Sawczuk-Chabin, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Rola wirusów w etiopatogenezie chłoniaków nieziarniczych

The role of viruses in etiopathogenesis of non-Hodgkin lymphomas

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
00-957 Warszawa, ul. Chocimska 5
tel.: (022) 849 85 07, faks: (022) 848 89 70
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

STRESZCZENIE

Praca stanowi aktualny przegląd wiedzy na temat mechanizmów wirusowej etiopatogenezy chłoniaków nieziarniczych. Przedstawiono dane potwierdzające onkogenne znaczenie wirusów Epsteina-Barr (EBV) i ostrej T-komórkowej białaczki/chłoniaka osób dorosłych (HTLV-I). Dla innych wirusów, w tym ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV-1 i HIV-2), zapalenia wątroby typu C (HCV), cytomegalii (CMV), ludzkiego wirusa opryszczki typu 8 (HHV-8) oraz SV-40 i HTLV-II, przytoczono dowody sugerujące, że mają one istotne znaczenie w powstawaniu chłoniaków nieziarniczych, ale ich znaczenie etiopatogenetyczne nie zostało dotychczas w pełni wyjaśnione. Poznanie mechanizmów etiopatogenetycznych chłoniaków nieziarniczych ma nie tylko wartość poznawczą, ale ma także istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie nowotworów.

Słowa kluczowe: chłoniak, etiopatogeneza, wirusy

ABSTRACT

The present article is a summary of current knowledge on mechanisms of viral etiopathogenesis in non-Hodgkin lymphomas (NHL). Some data has proved an oncogenic significance of Epstein-Barr (EBV) and human T-cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I). In case of others, including human immunodeficiency virus (HIV-1 and HIV-2), hepatitis type C (HCV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 8 (HHV-8), SV-40 or HTLV-II, there are some evidences suggesting their participation in the development of NHL, however their real role in this phenomenon has not been proved so far. Scientific insights into etiopathogenesis of NHL provide not only theoretical value but also important diagnostic and therapeutic implications in this group of malignancies.

Key words: lymphoma, etiopathogenesis, viruses

Praca została zrealizowana w ramach projektu badawczego własnego finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji 3P05B10425.

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 2, nr 2, 64–72
Copyright © 2006 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W związku ze stale rosnącą liczbą zachorowań na chłoniaki nieziarnicze prowadzi się intensywne badania w poszukiwaniu czynników, które uczestniczą w ich etiopatogenezie i są odpowiedzialne za ten wzrost [1, 2]. W okresie ostatnich kilkudziesięciu lat odkryto wiele wirusów wywołujących nowotwory u ptaków, gryzoni

i małp. Skłoniło to naukowców do prób poszukiwania drobnoustrojów związanych z powstawaniem nowotworów u ludzi.

Wirusy onkogenne mają zdolność uniesmiertelniania komórki zakażonej, powodując jej niekontrolowaną proliferację i transformację nowotworową. W materiał genetyczny stransformowanej komórki wbudowany jest cały genom wirusa lub jego część, co powoduje modyfi-

kacje jej funkcji biologicznych i specyficzności antygenowej. Komórka taka nabywa cech charakterystycznych dla komórek nowotworowych. Na powierzchni komórki ekspresji ulegają nowe antygeny powierzchniowe oraz następują zmiany składu cząsteczek adhezyjnych, budowy błony plazmatycznej oraz transportu błonowego. Komórka traci zdolność do kontaktowego zahamowania wzrostu oraz wykazuje zmniejszone zapotrzebowanie na czynniki wzrostowe.

Aby uznać dany wirus za czynnik przyczynowy danego nowotworu, musi on spełniać równocześnie trzy warunki. Musi istnieć związek epidemiologiczny między występowaniem nowotworu i wirusa; antygen lub genom wirusa stwierdza się w komórkach nowotworu; wirus powinien być wyizolowany z tkanki nowotworowej i być zdolny do transformacji komórek *in vitro* [3]. W przypadku chłoniaków nieziarniczych wszystkie te warunki spełnione są dla wirusów Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) i wirusa ostrej białaczki/chłoniaka T-komórkowej osób dorosłych (HTLV-I, *human T-lymphotropic virus*). Dla pozostałych, w tym ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV-1 i HIV-2), zapalenia wątroby typu C (HCV), cytomegalii (CMV), ludzkiego wirusa opryszczki typu 8 (HHV-8) oraz SV-40 i HTLV-II, istnieją dowody sugerujące, że odgrywają one rolę w powstawaniu chłoniaków nieziarniczych, ale roli tej w pełni nie potwierdzono.

Wirus EBV

Wirus EBV jest wirusem DNA z rodzaju *Herpes*. Do zakażenia dochodzi przede wszystkim przez kontakt ze śliną, krwią i chłómką. Istnieją dwa typy wirusa: A i B. Obydwa występują na całym świecie, ale typ B jest rozpowszechniony szczególnie w Afryce równikowej i częściej występuje u pacjentów z niedoborami odporności. Dotychczas nie znaleziono dowodu na to, że typ B jest bardziej onkogenny niż typ A. Obydwa typy mogą współistnieć u jednej osoby. Szczególnie często wirus ten występuje w krajach rozwijających się, wśród osób o niskim statusie socjoekonomicznym. Pierwotna infekcja zazwyczaj występuje bezobjawowo. Zakażenie u osób powyżej 10 roku życia w około 50% przypadków daje objawy klasycznej mononukleozy zakaźnej. W społeczeństwach bardziej uprzemysłowionych, gdzie do zakażeń dochodzi zwykle w okresie dojrzewania, pełnobjawowa mononukleozą występuje znacznie częściej [4]. Bez względu na wiek, u osób immunokompetentnych zwykle dochodzi do wyzdrowienia. Jednak u osoby raz zakażonej przez całe życie występują limfocyty B zawierające genom EBV w formie latentnej. W stanach obniżonej odporności może dojść do reaktywacji utajonej infekcji. Aktywacja i następowa proliferacja limfocytów B zachodzi przy udziale białek wirusowych, w tym

6 antygenów jądrowych (EBNA, *Epstein-Barr nuclear antigen*: EBNA1, EBNA2, EBNA3, EBNA4, EBNA5, EBNA6) oraz 3 antygenów błonowych (LMP, *latent membrane protein*: LMP 1, LMP 2A, LMP 2B).

Na uwagę zasługuje białko EBNA1, które warunkuje przeżycie zakażonych limfocytów B. Białko to koduje fragmenty tripletów aminokwasów gly-gly-ala, blokujących degradację wirusa i następową prezentację antygenów wirusowych przez cząsteczki HLA klasy I limfocytom T cytotoksycznym. W efekcie komórki prezentujące EBNA1 nie pobudzają limfocytów T cytotoksycznych i następuje supresja odpowiedzi komórkowej. W wypadku osób z upośledzeniem odporności na tym tle może dochodzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych [5].

Innym białkiem jest białko LMP1, które wykazuje powinowactwo do białek posiadających domenę stanowiącą wewnątrzkomórkowy fragment receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAF, *tumor necrosis factor receptor-associated factor*). Czynniki martwicy nowotworów może wpływać pobudzająco na wzrost niektórych linii nowotworowych, w tym z tkanki limfatycznej [6]. Receptor dla TNF występuje w dwóch odmianach, a każda z nich mobilizuje inny rodzaj białek adaptorowych i wywołuje przeciwny efekt komórkowy, czyli apoptozę (receptor p55) lub proliferację (receptor p75). Białko LMP1 poprzez związanie z białkami TRAF-1 i TRAF-2 połączonymi z fragmentem receptora p75 powoduje wewnątrzkomórkową aktywację antyapoptotycznych czynników transkrypcyjnych: jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*), białka aktywatorowego (AP-1, *activating protein 1*) i STAT-1 z następową proliferacją zakażonych limfocytów B [7, 8].

Wirus EBV może się okazać niebezpieczny zwłaszcza u osób z pierwotnym zaburzeniem odporności komórkowej, leczonych immunosupresyjnie, po transplantacji narządów lub w przebiegu infekcji HIV. U osób tych w wyniku zakażenia EBV może dojść do rozwoju choroby limfoproliferacyjnej. Komórka, tracąc ekspresję immunogennych antygenów wirusowych, wymyka się nadzorowi immunologicznemu upośledzonego układu odpornościowego. W konsekwencji może dojść do wzrostu monoklonalnego zakażonych limfocytów i rozwoju chłoniaka.

Typowym przykładem jest potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (PTLD, *posttransplant limfoproliferative disease*). Choroba występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji, gdy rekonstrukcja limfocytów T jest jeszcze niepełna. W wypadku braku leczenia PTLD cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym. Z tego powodu przed transplantacją obowiązkowo bada się dawcę i biorcę przeszczepu na obecność przeciwciał przeciwko antygenom EBV oraz, w wypadku podejrzenia istnienia infekcji wirusowej, monitoruje się reaktywację EBV u biorcy za pomocą ba-

dań molekularnych. Większość przypadków PTLD to proliferacja stransformowanych limfocytów B dawcy, rzadko biorcy [9].

Poza PTLD wykazano związek EBV z zachorowaniem na chłoniaka Burkitta, który występuje w dwóch postaciach — endemicznej i sporadycznej. Jest to nowotwór stwierdzany głównie u dzieci, częściej u chłopców niż u dziewcząt. Związek EBV z postacią endemiczną jest dobrze udokumentowany, prawie w 100% przypadków stwierdza się obecność EBV w tkance nowotworu. Obecność wirusa w postaci sporadycznej wykazuje się w 20–30%. Endemiczny chłoniak Burkitta występuje w Afryce na południe od Sahary oraz w Papui-Nowej Gwinei. Tradycyjnie występowanie tego chłoniaka wiąże się z kofaktorami wywołującymi supresję limfocytów T, do których zalicza się między innymi występującą w tym rejonie malarię. Od początku proliferacja limfocytów ma charakter klonalny. Najprawdopodobniej zakażenie wirusem EBV zwiększa liczbę podziałów komórek, sprzyjając powstawaniu krytycznych rearanzacji genów. Charakterystyczną aberracją chromosomalną jest translokacja protoonkogenu *c-MYC* z chromosomu 8 na 14 w jedno z trzech *loci* łańcucha lekkiego immunoglobuliny, której konsekwencją jest konstytutywna ekspresja *c-MYC*. Białko *c-MYC* jest czynnikiem transkrypcyjnym związanym z proliferacją komórki i warunkuje przejście z fazy G1 do fazy S. Poza tym translokacja ta powoduje, że transkrypcji nie ulegają antygeny wirusa oprócz nieimmunogennego białka EBNA1, które ma oddzielny promotor, niezależny od innych białek wirusowych. W wyniku opisanych zmian komórki dzielą się, są nieimmunogenne dla limfocytów T cytotoksycznych i podatne na nabywanie dodatkowych mutacji [10].

Wirus HTLV-I

Innym wirusem, który uczestniczy w patogenezie chłoniaka nieziarnicznego, jest HTLV-I należący do rodziny retrowirusów. Infekcję tym wirusem uznaje się za czynnik przyczynowy T-komórkowej białaczki/chłoniaka u osób dorosłych (ATLL, *adult T-cell lymphoma/leukemia*). Sekwencje genomu wirusa HTLV-I wykrywa się także w tkankach chłoniaków skórnych, w tym ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego [11].

Wirusem HTLV-I zarażonych jest około 20–30 milionów osób na całym świecie. Występuje przede wszystkim w rejonach endemicznych, czyli przede wszystkim na południowych wyspach Japonii, gdzie zarażone jest około 10–20% populacji, oraz na wyspach basenu Morza Karaibskiego, w Trynidadzie, w Afryce równikowej i południowo-wschodnim wybrzeżu Stanów Zjednoczonych [12]. W rejonach endemicznych tego wirusa ATLL jest jednym z najczęstszych nowotworów układu chłono-

nego. U chorych na ATLL prawie w 100% przypadków wykrywa się przeciwciała przeciwko HTLV-I [13] oraz sekwencje DNA wirusa w tkankach nowotworu [14]. Ryzyko wystąpienia ATLL u nosiciela HTLV-I w ciągu życia szacuje się na 2–5% i 10% w przypadku zakażenia okołoporodowego [15]. Jednak sama infekcja nie jest jedyną przyczyną powstania nowotworu, ponieważ tylko u 1–2% nosicieli wirusa HTLV-I dochodzi do powstania ATLL. Dotychczas nie znaleziono środowiskowego kofaktora, który promowałby rozwój ATLL. Nadal nie wiadomo, dlaczego tylko niektóre osoby zakażone HTLV-I chorują na ATLL. Próbuje się to tłumaczyć między innymi nosicielstwem polimorfizmu promotora genu dla TNF. Okazuje się bowiem, że obecność niektórych alleli promotora genu dla TNF jest czynnikiem predysponującym osoby zainfekowane HTLV-I do rozwinięcia po latach ATLL o ciężkim przebiegu klinicznym. Ponadto pewne allele promotora genu dla TNF występują w sprzężeniu genetycznym z określonymi antygenami HLA klasy II (HLA DRB1), co może stanowić podstawę do uznania znaczenia wrodzonej odporności w powstawaniu ATLL [16, 17].

Wirus HTLV-I wywołuje transformację nowotworową zakażonych limfocytów T *in vitro* i *in vivo*, co potwierdzają wyniki licznych badań przeprowadzonych na zwierzętach. Kluczową rolę w wywoływaniu transformacji nowotworowej przypisuje się wirusowemu białku Tax. Powoduje ono różnorodne zmiany w komórce poprzez aktywację transkrypcji regulatorowych części genów zaangażowanych w cykl i proliferację komórkową oraz zahamowanie apoptozy. Ma zdolność interferowania z trzema rodzajami czynników transkrypcyjnych, w tym z NF- κ B, białkiem CBP (*CREB-binding protein*) i HDAC1 (*binding histone deacetylase 1*). Białko Tax aktywuje także promotory genów dla IL-2 i łańcucha α receptora dla IL-2 oraz genu *c-fos*. Ma również zdolność hamowania aktywności anty-onkogenów, w tym genu *p53* [18].

Wirus HTLV-I przenoszony jest poprzez krew i stosunki płciowe, a także z matki na dziecko w czasie ciąży i podczas porodu oraz karmienia piersią. W Japonii wprowadzono kontrolę dawców krwi na obecność wirusa HTLV-I, co wraz ze spadkiem liczby matek karmiących piersią i skróceniem okresu karmienia doprowadziło do zmniejszenia liczby zakażeń wirusem HTLV-I [19]. W niedługim czasie spodziewany jest spadek liczby zachorowań na ATLL w tym rejonie, co byłoby kolejnym dowodem na związek patogenetyczny pomiędzy ATLL a HTLV-I.

T-komórkowa białaczka/chłoniak rozpoczyna się zwykle w 6 dekadzie życia i ma agresywny przebieg kliniczny; około 50% chorych umiera w ciągu 6 miesięcy [20]. Leczenie polega na stosowaniu preparatów cytostatycznych i przeciw-wirusowych, w tym zydowudyny i interferonu α (IFN α). Niektóre doniesienia wskazują, że takie postępowanie może wydłużyć okres przeżycia wolnego od choroby [21, 22].

Wirus HIV

Wirus HIV jest kolejnym wirusem o udowodnionym związku epidemicznym z zachorowaniem na chłoniaki niezłośliwe. Jednak w przeciwieństwie do EBV i HTLV-I nie jest on wirusem onkogennym, a jedynie czynnikiem upośledzającym odporność zakażonej osoby poprzez zmniejszenie populacji limfocytów T CD4+. Skutkiem głębokiego upośledzenia nadzoru immunologicznego jest brak eliminacji z ustroju zmutowanych komórek, jakie powstały na drodze innych mechanizmów etiopatogenetycznych, między innymi wskutek infekcji wirusowych EBV i HHV-8 [23]. W tkankach pobranych z nacieków chłoniakowych od pacjentów HIV-dodatnich w ponad 70% przypadków stwierdza się obecność wirusa EBV. W przypadku PTLN, chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego i chłoniaka plazmoblastycznego odsetek ten sięga nawet 100% [24, 25].

Już na początku lat 80. XX wieku w San Francisco, w pierwszym okresie epidemii AIDS, gdy jeszcze nie wiadano, że jej przyczyną jest wirus HIV, zauważono, że homoseksualni mężczyźni charakteryzują się statystycznie ponad 400-krotnie większym ryzykiem zachorowania na chłoniaka niezłośliwego w porównaniu z populacją ogólną, a w przypadku chłoniaka pierwotnego mózgu ryzyko to wzrasta nawet 3600-krotnie [26, 27]. O tym, jak silny jest związek pomiędzy zachorowaniem na chłoniaka niezłośliwego i zakażeniem HIV, świadczy fakt, że chłoniaka Burkitta, chłoniaka limfoblastycznego i pierwotnego chłoniaka mózgu uznano za choroby wskaźnikowe w przebiegu AIDS [28].

Chłoniaki związane z zakażeniem HIV to w większości agresywne chłoniaki wywodzące się z limfocytów B, które można podzielić na trzy grupy. Do pierwszej należą chłoniaki, które występują również u osób niezakażonych HIV, ale rzadziej niż u osób HIV-dodatnich, w tym chłoniak Burkitta, chłoniaki Burkittopodobne i limfoblastyczne. Do drugiej grupy zalicza się chłoniaki występujące prawie wyłącznie u chorych zakażonych HIV, w tym pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL, *primary effusion lymphoma*) i plazmoblastycznego chłoniaka jamy ustnej. Trzecią grupę stanowią chłoniaki, które występują u osób z immunosupresją o etiologii innej niż zakażenie HIV, w tym PTLN [29, 30]. Zwraca się także uwagę na podwyższone ryzyko rozwoju układowej postaci choroby Castelmanna u chorych HIV-pozytywnych, zwłaszcza u osób zakażonych jednocześnie HHV-8 [31]. Chłoniaki związane z zakażeniem HIV charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym, zaawansowanym stadium w momencie rozpoznania i obecnością objawów ogólnych, częstą wznową po leczeniu i krótkim czasem przeżycia chorych [32]. Typowa jest dla nich lokalizacja pozawązkowa (ok. 90% przypadków), o nietypowym (pęcherzyk żółciowy, okolica odbytu, jelito cienkie, jama ustna) lub rzadkim umiejscowieniu

u osób immunokompetentnych (ośrodkowy układ nerwowy). Rzadkim chłoniakiem, który występuje nieomal wyłącznie u osób HIV-dodatnich i ma bardzo charakterystyczny obraz kliniczny, morfologiczny, fenotypowy i molekularny, jest PEL. Przebiega on w postaci nacieków obejmujących jamy ciała i ma związek z zakażeniem HHV-8. Inne podtypy chłoniaków, które mogą przebiegać z naciekami jam surowiczych, to chłoniak Burkitta, rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) lub anaplastyczny, ale w nowotworach tych nie wykrywa się obecności HHV-8.

Poszczególne podtypy chłoniaków niezłośliwych u chorych zakażonych HIV rozwijają się przy różnym stopniu upośledzenia odporności. Chłoniak Burkitta może być pierwszym objawem choroby i może się rozwinąć nawet przy stosunkowo wysokiej liczbie limfocytów CD4+. Inaczej jest w przypadku DLBCL, który zazwyczaj jest późną manifestacją zakażenia HIV i pojawia się przy znacznym zmniejszeniu liczby limfocytów CD4+. Podobnie ryzyko wystąpienia chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego wzrasta wraz z pogłębieniem się immunosupresji [33].

Nowe schematy terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active anti-retroviral therapy*) podtrzymują i wzmacniają odporność komórkową a tym samym poprawiają jakość życia i wydłużają czas przeżycia chorych zakażonych HIV. Poza znaczącym spadkiem częstości zachorowań na chłoniaka pierwotnego mózgu, zachorowania na pozostałe chłoniaki niezłośliwe związane z zakażeniem HIV nie zmniejszyły się. Terapia antyretrowirusowa prawdopodobnie nie wpływa także na poprawę odpowiedzi na leczenie cytostatyczne, zarówno w odniesieniu do odsetka, jak i długości trwania remisji [34–37].

Wirus HCV

Na całym świecie ponad 170 milionów osób jest zakażonych HCV; w zależności od regionu może to dotyczyć 0,5–20% populacji [38]. U około 75–85% chorych zakażenie ma charakter przewlekły i może prowadzić do powikłań w postaci marskości wątroby lub raka wątroby. Wirus często wymyka się spod nadzoru układu immunologicznego gospodarza poprzez mutacje i zakażenie komórek układu odpornościowego. Obecność HCV stwierdza się bowiem nie tylko w komórkach wątroby, ale także w krążących limfocytach, węzłach chłonnych, śliniankach i nerkach. Może to skutkować wtórnymi procesami chorobowymi o charakterze autoimmunologicznym, a w dalszej konsekwencji limfoproliferacyjnym [39]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że genomu HCV nie wykrywa się w tkankach nowotworów układu chłonnego. Etiopatogeneza rozwoju chłoniaków niezłośliwych w przebiegu infekcji HCV jest

zatem prawdopodobnie inna niż udział wirusa w powstawaniu raka wątroby. Odmienne niż w przypadku wirusa EBV lub HTLV-I i podobnie do HIV, HCV nie jest on wirusem onkogennym dla prawidłowych komórek limfoidalnych.

W wyniku przewlekłej stymulacji HCV pojawiają się subpopulacje limfocytów produkujące różne immunoglobuliny, w tym krioglobuliny, czyli białka precypitujące w niskich temperaturach i ponownie rozpuszczające się w temperaturach wyższych. Istnieje liniowa zależność między stężeniem HCV RNA a stężeniem krioglobulin [40]. Wyróżnia się trzy typy krioglobulinemii. Zakażenie HCV wiąże się z tak zwaną krioglobulinemią typu II (mieszana: monoklonalna IgM i poliklonalna IgG) oraz typem III (poliklonalna IgG i IgM). Najlepiej udokumentowano związek HCV z krioglobulinemią mieszaną (MC, *mixed cryoglobulinemia*), który ma duże znaczenie kliniczne. W chorobie tej stwierdza się obecność krążących we krwi kompleksów immunologicznych, w tym zawierających czynniki reumatoidalny. Typowe objawy choroby wiążą się z zapaleniem naczyń i są to najczęściej: objaw Raynauda, plamica naczyniowa, bóle stawów, polineuropatia obwodowa i niewydolność nerek [41, 42].

Nie wiadomo, czy występowanie MC wiąże jest z jakimś określonym genotypem HCV [43]. Wirus zwiększa ryzyko wystąpienia chorób limfoproliferacyjnych, prawdopodobnie wskutek przewlekłej stymulacji antygenowej specyficznego dla HCV receptora limfocytów B, z towarzyszącą anergią limfocytów Tc CD8+ [44]. Ponadto wykazano związek określonych antygenów zgodności tkankowej z zachorowalnością na tę chorobę. Prawdopodobnie obecność HLA DR11 nasila odpowiedź limfocytów CD4+, co wzmaga indukcję proliferacji limfocytów B z następowym wzrostem produkcji immunoglobulin [45].

U około 4–6% pacjentów z MC dochodzi do późniejszego zachorowania na chłoniaka nieziarniczego, choć nie poznano mechanizmu transformacji [46]. W wielu publikacjach sugerowano przede wszystkim związek epidemiczny występowania HCV ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaka nieziarniczego [47–50]. Istnieją także doniesienia przeczące związkowi HCV z chłoniakiem nieziarniczym, co może być odzwierciedleniem geograficznych różnic w epidemiologicznym występowaniu HCV i chłoniaków [51, 52]. W metaanalizie opracowanej przez Gisberta i wsp. oszacowano, że zakażenie HCV występuje u 15% chorych z chłoniakiem nieziarniczym, w porównaniu z 1,5% w populacji ogólnej [53]. Z HCV wiąże się różne podtypy histologiczne chłoniaka nieziarniczego, ale najczęściej wykrywa się chłoniaka strefy brzeżnej, chłoniaka limfoplazmocytozowego, a rzadziej DLBCL [54–56].

Pośrednim dowodem na udział HCV w etiopatogenezie chłoniaka nieziarniczego są także doniesienia o wpływie terapii przeciwwirusowej na wynik leczenia śledzio-

nowej postaci chłoniaka strefy brzeżnej. U chorych z tą postacią chłoniaka i zakażonych HCV leczenie IFN α i rybawiryną, które skutkowało zahamowaniem replikacji wirusa, prowadziło w większości przypadków do całkowitej remisji chłoniaka [57, 58]. U 1 z chorych nawrót wirerii HCV wystąpił wraz z nawrotem chłoniaka, który uległ regresji po ponownym leczeniu przeciwwirusowym [59]. Stwierdzono, że pod wpływem IFN α ustępują również zmiany cytogenetyczne świadczące o eradykacji klonalnych limfocytów B, w tym translokacja t(14;18) i monoklonalne rearanżacje genów dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH) [60, 61]. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają ustąpienie monoklonalnych rearanżacji genów dla IgH, mimo uzyskania całkowitej remisji klinicznej chłoniaka [62]. Doniesienia te są analogiczne do obserwacji przeprowadzonych u chorych z rozpoznaniem chłoniaka strefy brzeżnej żołądka z komórek B tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), w którego etiologii uczestniczy przewlekły stan zapalny błony śluzowej wywołany przez bakterię *Helicobacter pylori*. Jej eradykacja za pomocą skojarzonego leczenia antybiotykami prowadzi do regresji chłoniaka będącego we wczesnym stadium zaawansowania u większości chorych [63]. Obserwacje te potwierdzają istotne znaczenie leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z chłoniakami i zakażonych HCV w zwiększeniu skuteczności terapii przeciwnowotworowej.

Wirus HHV-8

Wirus HHV-8 wykryto po raz pierwszy w tkankach mięsaka Kaposiego (KSHV, *Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus*) u chorych zakażonych HIV. Obecnie istnieją dowody, że wirus ten uczestniczy w powstawaniu tego nowotworu także u osób HIV-negatywnych. Ponadto wykazano obecność sekwencji wirusowego DNA w naciekach PEL oraz w węzłach chłonnych i limfocytach pacjentów z układową postacią choroby Castelmanna. W tkankach nienowotworowych u osób zarażonych wirusem wykrywa się tylko niewielkie ilości wirusowego DNA, przede wszystkim w obwodowych komórkach jednójadrdzastych i w nasieniu. Dane epidemiologiczne wskazują, że rozpowszechnienie przeciwciał przeciwko HHV-8 różni się w zależności od populacji i ściśle koreluje z częstością występowania mięsaka Kaposiego. Odsetek osób dorosłych z obecnymi przeciwciałami przeciwko HHV-8 waha się od 5% w północnej Europie oraz w Stanach Zjednoczonych do 10% w krajach śródziemnomorskich i 20% w niektórych regionach Afryki. Wśród homoseksualistów zakażonych HIV sięga 30% [64]. Pewne dane przemawiają za tym, że wirus ten jest przenoszony drogą płciową [65], lecz najprawdopodobniej istnieją też inne drogi zakażenia.

Znaczenie HHV-8 w patogenezie związanych z nim chorób nie jest jasne. Wiadomo, że wirus zakaża limfocyty B, makrofagi i komórki dendrytyczne [66]. Genom HHV-8 zawiera geny homologiczne do niektórych komórkowych protoonkogenów i prawdopodobnie uczestniczą one w transformacji nowotworowej zainfekowanych komórek limfoidalnych. Wirusowe białka BCL-2 i cyklina D oraz IL-6 mogą sprzyjać proliferacji i zahamowaniu apoptozy [67, 68]. Trwają badania nad rolą wzajemnej interakcji pomiędzy HHV-8 i HIV. Wydaje się, że wirusy te mogą wzajemnie regulować ekspresję swoich genów. Limfocyty T CD4+ zawierające HIV mogą interferować z limfocytami B zarażonymi HHV-8, powodując w rezultacie wzrost replikacji wirusa HIV [69].

Jest to szczególnie istotny problem kliniczny, ponieważ zakażenia HIV i HIV-8 często współistnieją ze sobą i razem mogą się przyczyniać do progresji choroby infekcyjnej i nowotworów nimi wywoływanych. Przykładem jest PEL, często współistniejący z mięsakiem Kaposiego. Podobnie jak mięsak, chłoniak ten występuje głównie u mężczyzn zakażonych HIV w okresie znacznej immunosupresji (limfocyty CD4+ poniżej 100/mm³). W komórkach chłoniakowych PEL wykazano ekspresję wirusowego homologu cykliny D, który prawdopodobnie uczestniczy w procesie transformacji nowotworowej [70]. U większości HIV-dodatnich chorych z PEL wykrywa się także EBV [71]. Jednak istnienie przypadków PEL EBV-ujemnych i HIV-ujemnych potwierdza kluczową rolę HHV-8 w patogenezie tego nowotworu [72, 73].

Inną chorobą limfoproliferacyjną związaną z zakażeniem HHV-8 jest choroba Castelmanna. Występuje ona w dwóch postaciach, czyli ograniczonej, stwierdzanej głównie u osób HIV-ujemnych, i uogólnionej, rozpoznawanej częściej u osób zakażonych HIV. Wirus HHV-8 wykrywa się niemal we wszystkich przypadkach choroby przebiegającej z dodatkowym zakażeniem HIV oraz u około połowy chorych HIV-negatywnych [74]. Wykazano korelację pomiędzy nasileniem objawów choroby Castelmanna a zwiększeniem liczby kopii wirusa w obwodowych komórkach jednojądrzastych krwi [75]. Istnieją też badania, w których wykazano, że HHV-8-dodatni pacjenci z chorobą Castelmanna mają gorsze rokowanie niż HHV-8-ujemni [76]. Ponadto stwierdzono, że osoby, u których rozpoznano chorobę Castelmanna, częściej zapadają na mięsaka Kaposiego oraz inne chłoniaki nieziarnicze. Wykazano także związek między zakażeniem HHV-8 a zespołem POEMS, który jest odmianą układowej postaci choroby Castelmanna z towarzyszącymi zmianami osteosklerotycznymi kości [77]. Udział patogenetyczny HHV-8 w powstawaniu tych schorzeń przypisuje się wirusowemu homologowi interleukiny 6 [78].

Inne wirusy

Dla ludzkiego wirusa białaczki z komórek T typu II (HTLV-II) nie ma tak jednoznacznych dowodów przemawiających za jego związkiem z powstawaniem chłoniaka nieziarniczego, jak dla wirusa HTLV-I. Istnieją pojedyncze doniesienia, w których wskazuje się na jego udział w powstawaniu chłoniaków z komórek T CD8+, czyli białaczki/chłoniaka z dużych ziarnistych limfocytów (LGL, *large granular lymphocytic leukemia*) oraz chłoniaków pierwotnych skóry z komórek T CD8+ [79–81]. Istnieją także doniesienia, że przeciwciała przeciwko CMV wykrywa się częściej u chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sezary’ego niż w populacji ogólnej [82]. Innym wirusem, któremu przypisuje się prawdopodobny udział w etiopatogenezie chłoniaka nieziarniczego, jest mały wirus 40 (SV40). W latach 50. XX wieku obie formy szczepionek przeciwko *polio*, w tym inaktywowana i żywa atenuowana, przygotowywano na pierwotnych hodowlach komórkowych nerki małpiej. Niektóre linie komórkowe pochodziły od małp zarażonych SV40 z rodziny *Papovaviridae*, rodzaju *Polyomavirus*. W latach 1955–1963 część dawek szczepionki przeciwko *polio* była zakażona wirusem SV40 i w samych tylko Stanach Zjednoczonych około 10–30 milionów osób zostało narażonych na wpływ tego wirusa, z czego ponad 2/3 miało mniej niż 20 lat [83]. Udowodniono duży potencjał onkogenny SV40 u zwierząt laboratoryjnych. Najprawdopodobniej SV40 może się przenosić z człowieka na człowieka i obecnie wykrywa się go u osób, które nie miały kontaktu z zakażonymi szczepionkami [84]. W ostatnich kilku latach ukazały się prace, w których przedstawiono dowody występowania w niektórych nowotworach u ludzi (m.in. w chłoniaku nieziarnicznym) sekwencji DNA SV40 lub ekspresji wirusowego białka T-ag [84, 85]. Białko to ma zdolność inaktywowania nowotworowych genów supresorowych, w tym p53 i pRb, a ponadto inicjuje syntezę wirusowego DNA i stymuluje zakażone komórki do wejścia w fazę S i rozpoczęcia syntezy DNA [87]. W badaniach prowadzonych przez Vilcheza i wsp. obecność białka T-ag wykryto na wycinkach z tkanek chłoniaka ziarniczego w 42% próbek, istotnie częściej w DLBCL i chłoniaku grudkowym niż w innych podtypach [88].

Podsumowanie

Zgodnie z obecną wiedzą dotyczącą znaczenia etiopatogenetycznego wirusów w chłoniaku nieziarnicznym, tylko dla dwóch wirusów istnieją bezpośrednie dowody na taki udział. Są nimi EBV dla potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego i postaci endemicznej chłoniaka Burkitta oraz HTLV-I dla ATLL. Nie tylko wykazano ich związek epidemiologiczny z zachorowaniem na

chłoniaki, ale także stwierdzono obecność genomu i/lub antygenów wirusowych w tkankach nowotworowych i zdolności transformujące w warunkach hodowli *in vitro*. W wypadku pozostałych wirusów nie ma jednoznacznych dowodów na ich bezpośredni udział w ontogenezie chłoniaka nieziarniczego. Niektóre pełnią rolę „kofaktora” promującego działanie innych czynników transformujących prawidłowe komórki limfoidalne (HIV), dla pozostałych mechanizm onkogenezy pozostaje wciąż nieznan. Pośrednimi dowodami ich udziału w etiopatogenezie chłoniaka nieziarniczego są bardziej (HCV, HHV-8) lub mniej (HTLV-II, CMV, SV40) istotne korelacje epidemiologiczne.

Wiedza dotycząca znaczenia wirusów w etiopatogenezie chłoniaka nieziarniczego ma nie tylko walor poznawczy, ale także ważne implikacje praktyczne. Badania antygenów i/lub przeciwciał przeciwko antygenom wirusa są istotnym elementem diagnostyki chłoniaka nieziarniczego. Stwierdzenie obecności wirusa HTLV-I jest konieczne do postawienia rozpoznania ATLL, podobnie jest w przypadku HHV-8 i pierwotnego chłoniaka wysiękowego. Potwierdzenie związku etiopatogenetycznego pomiędzy zakażeniami wirusowymi i zachorowaniem na chłoniaka nieziarniczego stwarza szansę na wdrożenie szeroko rozumianej profilaktyki pierwotnej i wtórnej, jak to ma miejsce w rejonach endemicznego występowania HTLV-I i EBV. Znajomość wirusowych mechanizmów onkogenetycznych stwarza również możliwość kompleksowego, a tym samym skuteczniejszego leczenia chorych już zakażonych poprzez jednoczesną lub sekwencyjną terapię przeciwnowotworową i przeciwwirusową. Standardem postępowania leczniczego już dziś są chemioterapia i HAART w przypadku chłoniaków u osób zarażonych HIV, gancyklowir z chemioterapią lub bez niej w przypadku EBV-zależnych potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych czy zydowudyna i/lub IFN α w połączeniu z chemioterapią w przypadku chłoniaków strefy brzeżnej lub DLBCL u chorych zakażonych HCV.

Piśmiennictwo

1. Sawczuk-Chabin J., Bentkowski P., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia nieziarniczych chłoniaków złośliwych. *Acta Haematol. Pol.* 2004; 35: 131–144.
2. Warzocha K., Juszczyński P. Etiopatogeneza i czynniki rokownicze chłoniaków nieziarniczych. *Acta Haematol. Pol.* 1999; 30: 347–359.
3. Virella G., Arrio S. Nowotworowe wirusy DNA i retowirusy. W: Virella G. (red.). *Mikrobiologia i choroby zakaźne*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000; 283–294.
4. Klein G., Klein E. Epstein-Barr virus and human lymphomas W: Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. *The Lymphomas*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 63–73.
5. Klein G. Epstein-Barr virus (EBV) strategy in normal and neoplastic B cells. *Cell* 1994; 77: 791–793.
6. Cordingley F.T., Hoffbrad A.V., Helop H.E. i wsp. Tumor necrosis factor as a autocrine tumor growth factor for chronic B-cell malignancies. *Lancet* 1988; 1: 969–971.
7. Juszczyński P., Warzocha K. Czynniki martwicy nowotworów: przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego, molekularne mechanizmy ekspresji i udział w patogenezie chorób zapalnych i chłoniaków. *Cz. I. Acta Haematol. Pol.* 2002; 33: 191–203.
8. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1413–1421.
9. Capello D., Rossi D., Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol. Oncol.* 2005; 23: 61–67.
10. Magrath I. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Adv. Cancer Res.* 1990; 55: 133–270.
11. Poiesz B.J., Poiesz M.J., Choi D. Human T-Cell Lymphoma/Leukemia Virus-Associated T-Cell Lymphoma and Leukemia. W: Wiernik C.P.H., Canellos G.P., Dutcher J.P., Kyle R.A. (red.). *Neoplastic diseases of the blood*. Cambridge University Press, Cambridge 2003; 141–164.
12. Lin A.Y., Tucker M.A. Epidemiology of Hodgkin's Disease and non-Hodgkin's lymphoma W: Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. (red.). *The lymphomas*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998; 43–61.
13. Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M. i wsp. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78: 6476–6480.
14. Yoshida M., Seiki M., Yamaguchi K., Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81: 2534–2537.
15. Murphy E.L., Hanchard B., Figueroa J.P. i wsp. Modeling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma type I. *Int. J. Cancer* 1989; 43: 250–253.
16. Tsukasaki K., Miller C.W., Kubota T. i wsp. Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Res.* 2001; 61: 3770–3774.
17. Juszczyński P., Kalinka E., Bienvenu J. i wsp. Human leukocyte antigens class II (HLA DRB1) and tumor necrosis factor genetic polymorphisms are independent predictors of non-Hodgkin's lymphoma outcome. *Blood* 2002; 100: 3037–3040.
18. Lambert P.F., Sugden B. Viruses and human cancer W: Abeoff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B., McKenna W.G. (red.). *Clinical oncology*. Wyd. 3. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2004; 207–225.
19. Kashiwagi K., Furusyo N., Nakashima H. i wsp. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004; 70: 158–163.
20. Tajima K. Malignant lymphomas in Japan: epidemiological analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Cancer Metastasis Rev.* 1988; 7: 223–241.
21. Matutes E., Taylor G.P., Cavenagh J. i wsp. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 779–784.
22. White J.D., Wharfe G., Stewart D.M. i wsp. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2001; 40: 287–294.
23. Ballerini P., Gaidano G., Gong J.Z. i wsp. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81: 166–176.
24. Gaidano G., Parsa N.Z., Tassi V. i wsp. In vitro establishment of AIDS-related lymphoma cell lines: phenotypic characterization, oncogene and tumor suppressor gene lesions, and heterogeneity in Epstein-Barr virus infection. *Leukemia* 1993; 7: 1621–1629.
25. MacMahon E.M.E., Glass J.D., Harward S.D. i wsp. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969–973.
26. Biggar R.J., Horm J., Goedert J.J., Melbye M. Cancer in a group at risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) through 1984. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 126: 580–586.
27. Cote T.R., Biggar R.J., Rosenberg P.S. i wsp. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 675–679.
28. Klasyfikacja infekcji HIV według Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1993.

29. Kirk O., Pedersen C., Cozzi-Lepri A. i wsp. EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 3406–3412.
30. Carbone A., Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br. J. Haematology* 2005; 130: 662–670.
31. Nador R.G., Chadburn A., Gundappa G., Cesarman E., Said J.W., Knowles D.M. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated polymorphic lymphoproliferative disorders. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 293–302.
32. Joachim H.L., Dorsett B., Cronin W., Maya M., Wahl S. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic, and viral characteristics of 111 cases. *Hum. Pathol.* 1994; 22: 659–673.
33. Carbone A., Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 662–670.
34. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1823–1830.
35. Hoffmann C., Tabrizian S., Wolf E. i wsp. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001; 15: 2119–2127.
36. Kirk O., Pedersen C., Cozzi-Lepri A. i wsp. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 3406–3412.
37. Little R.F. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44 (supl. 3): S63–S68.
38. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
39. Zignego A.L., Macchia D., Monti M. i wsp. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 1992; 15: 382.
40. Guastafierro S., Sessa F., Tirelli A. Biclinal gammopathy and platelet antibodies in a patient with chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Ann. Hematol.* 2000; 79: 463–464.
41. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. i wsp. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 573–577.
42. Deutsch M., Dourakis S.P. Chronic hepatitis C virus infection and haematological diseases: how established is the link? *Haema* 2004; 7: 456–462.
43. Frangeul L., Musset L., Cresta P. i wsp. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J. Hepatol.* 1996; 25: 427–432.
44. Pagano J. Viruses and lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 78–79.
45. Cacoub P., Musset L., Amoura Z. Anticardiolipin, anti- β_2 -glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumat.* 1998; 24: 2139–2144.
46. Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L. i wsp. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Hematol.* 1994; 88: 392–394.
47. Morton L.M., Engels E.A., Holford T.R. i wsp. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 425–430.
48. Hausfater P., Cacoub P., Rosenthal E. i wsp. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. *Am. J. Hematol.* 2000; 64: 107–111.
49. Engels E.A., Chatterjee N., Cerhan J.R. i wsp. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 76–80.
50. de Sanjose S., Nieters A., Goedert J.J. i wsp. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain. *Int. J. Cancer* 2004; 111: 81–85.
51. Ohisawa M., Shingu N., Miwa H. i wsp. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int. J. Cancer* 1999; 80: 237–239.
52. Morgensztern D., Rosado M., Silva O. i wsp. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma in South Florida and review of the literature. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2459–2464.
53. Gisbert J.P., Garcia-Bue L., Pajeras J.M., Morenótero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1723–1732.
54. Da Vita S., Sacco C., Sansonno D. i wsp. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis V virus infection. *Blood* 1997; 90: 776–782.
55. Ferreri C., Caracciolo F., Zignego A. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 1994; 88: 392–394.
56. Rabki C., Tess B., Christianson R. i wsp. Prospective study of hepatitis C viral infections as a risk factor for subsequent C-cell neoplasia. *Blood* 2002; 99: 4240–4242.
57. Weng W., Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 1113–1120.
58. Pitini V., Arrigio C., Righi M., Scaffidi M., Sturniolo G. Systematic screening for HCV infection should be performed in patients with splenic marginal zone lymphoma. *Br. J. Haematology* 2004; 124: 251–254.
59. Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P. i wsp. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 89–94.
60. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D. i wsp. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97: 1555–1559.
61. Giannelli F., Moscarella S., Giannini C. i wsp. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102: 1196–1203.
62. Saadoun D., Suarez F., Lefrere F. i wsp. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005; 105: 74–76.
63. Wotherspoon A.C., Dogliani C., Diss T.C. i wsp. Regression of primary low-grade C-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–577.
64. Beral V., Newton R., Sitas F. Human Herpesvirus 8 and Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1440–1441.
65. Martin J.N., Ganem D.E., Osmond D.H., Page-Shafer K.A., Macrae D., Kedes D.H. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 948–954.
66. www.ichnem.org/documents/iarc/vol70/70-kshv-hhv8.html
67. Jones K.D., Aoki Y., Chang Y., Moore P.S., Yarchoan R., Tosato G. Involvement of interleukin-10 (IL-10) and viral IL-6 in the spontaneous growth of Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 1999; 94: 2871–2879.
68. Parravicini C., Chandran B., Corbellino M. i wsp. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases: Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemann's disease. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 743–749.
69. Sun Q., Matta H., Chaudhary P.M. Kaposi's sarcoma associated herpes virus-encoded viral FLICE inhibitory protein activates transcription from HIV-1 Long Terminal Repeat via the classical NF-kappaB pathway and functionally cooperates with Tat. *Retrovirology* 2005; 2: 9.
70. Jung J.U., Stager M., Desrosiers R.C. Virus-encoded cyclin. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14: 7235–7244.
71. Dupin N., Fisher C., Kellam P. i wsp. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castlemann's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 4546–4551.
72. Jones D., Ballesta M.E., Kaye K.M. i wsp. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 444–449.
73. Said J.W., Tasaka T., Takeuchi S. i wsp. Primary effusion lymphoma in women: report of two cases of KSHV-associated primary effusion lymphoma in HIV-negative women. *Blood* 1996; 88: 3124–3128.
74. Said J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): a new viral pathogen associated with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemann's disease. *West J. Med.* 1997; 167: 37–38.
75. Dupin N., Fisher C., Kellam P. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castlemann's disease, and primary effusion lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 4546–4551.
76. Grandadam M., Dupin N., Calvez V. i wsp. Exacerbations of clinical symptoms in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with multicentric Castlemann's disease are associated with a high increase in Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA load in peripheral blood mononuclear cells. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 1198–1201.

77. Belec L., Mohamed A.S., Authier F.J. i wsp. Human Herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castelman's disease. *Blood* 1999; 93: 3643–3653.
78. Moore P.S., Boshoff C., Weiss R.A., Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739–1744.
79. Cimerelli A., Duclos C.A., Gessain A., Casoli C., Berezoni C. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type II in patients with high proviral load. *Virology* 1996; 223: 362–364.
80. Tijchi S., Ramundo M.B., Takahashi H., Hall W.W. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV II). *J. Exper. Med.* 1992; 176: 263–296.
81. Poiesz B., Dube D., Dube S. i wsp. HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection, *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 930–936.
82. Herne K., Talpur R. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003; 6: 2132–2135.
83. Butel J.S., Vilchez R.A., Jorgensen J.L., Kozinetz C.A. Association between SV40 and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2003; 44 (supl. 3): S33–S39.
84. Jafar S., Rodriguez-Barradas M., Graham D.Y., Butel S. Serological evidence of SV40 infections in HIV-infected and HIV-negative adults. *J. Med. Virol.* 1998; 54: 276–284.
85. Vilchez R.A., Kozinetz C.A., Arrington A.S., Madden C.R., Butel J.S. Simian virus 40 in human cancers. *Am. J. Med.* 2003; 114: 675–684.
86. Shivapurkar N., Harada K., Reddy J. i wsp. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002; 359: 851–852.
87. Butel J.S., Vilchez R.A., Jorgensen J.L., Kozinetz C.A. Association Between SV40 and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2003; 44 (supl. 3): S33–S39.
88. Vilchez R.A., Madden C.R., Kozinetz C.A. i wsp. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002; 359: 817–822.